

## 2-メチルレゾルシノールモノベンジルエーテルの四酢酸鉛酸化

著者	鈴木 常夫, 種村 潔
雑誌名	日本歯科大学紀要. 一般教育系
巻	32
ページ	43-49
発行年	2003-03-20
URL	<a href="http://doi.org/10.14983/00000571">http://doi.org/10.14983/00000571</a>



# 2-メチルレゾルシノールモノベンジルエーテルの四酢酸鉛酸化

Oxidation of 2-Methylresorcinol Monobenzyl Ether with Lead Tetraacetate

新潟歯学部 鈴木 常夫

種村 潔

Tsuneo SUZUKI and Kiyoshi TANEMURA

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Niigata,

Hamaura-cho, Niigata 951-8580, JAPAN

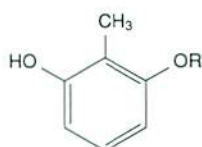
(2002 年 11 月 29 日 受理)

## 1 緒 言

フェノールの酸化によるキノンの合成はよく知られており、酸化剤として  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ ,<sup>1)</sup>  $\text{O}_2$ ,<sup>2)</sup>  $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{COO})_3$ ,<sup>3)</sup>  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ <sup>4)</sup> などが用いられている。また、フェノールの構造や反応条件により、シクロヘキサジエノン,<sup>5)</sup> キノンジアセタート,<sup>6)</sup> ジフェノキノン<sup>7)</sup> などが得られる。そして、シクロヘキサジエノンは Diels-Alder 反応のジエンやジエノフィルとして、また 1,4-付加反応のエノンとして有機合成上有用な化合物である。<sup>5,8)</sup>

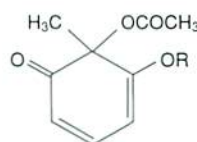
Wessely らは 2-メチルレゾルシノールモノメチルエーテル

(1) を四酢酸鉛酸化し、6-アセトキシ-5-メトキシ-6-メチル-2,4-シクロヘキサジエノン (2) を低い収率ながら生成することを報告している。しかし、反応機構については言及していない。<sup>5)</sup> 我々はモノメチルエーテル 1 の代わりにモノベンジルエーテル 3 を用いて同様の酸化を行い、シクロヘキサジエノン 4 の他に、キノン 5、4,4-ジアセタート 6、6,6-ジアセタート 7 の生成を見いだした。本論文では他の酸化剤による反応も併せ、化合物 4-7 の生成について報告する。



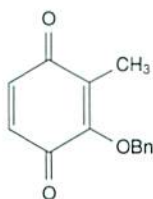
1 R=CH<sub>3</sub>

3 R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

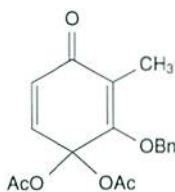


2 R=CH<sub>3</sub>

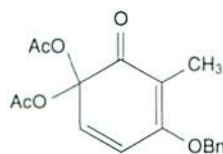
4 R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



5



6



7

Figure 1.

## 2 実験

全ての融点は未補正である。赤外線吸収スペクトルは HITACHI I-3000 spectrophotometer を用いて測定した。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (60 MHz) は内部標準物質としてテトラメチルシランを用い HITACHI R-24B NMR spectrometer で測定した。カラムクロマトグラフィーには Wakogel C-200 を用いた。エーテルはジエチルエーテルのことである。特に記載がなければ硫酸ナトリウムを乾燥剤として用いた。化合物 **3** は文献既知の方法で合成した。<sup>9)</sup>

### 2-メチルレゾルシノールモノベンジルエーテル **3** の四酢酸鉛酸化の一般法

モノベンジルエーテル **3** (4.35 g, 20.3 mmol) を酢酸 (20 ml) に溶かし、この溶液の 1/3 を窒素雰囲気下 90 % Pb(OAc)<sub>4</sub> (7.5 g, 15.2 mmol) の酢酸 (40 ml) 溶液にかくはん下 15–16 °C で少量ずつ滴下した (20 分)。次に 90 % Pb(OAc)<sub>4</sub> (7.5 g, 15.2 mmol) を少量ずつ加えた (8 分)。そして残りのモノベンジルエーテル **3** - 酢酸溶液を同温度で滴下した (1 時間)。反応混合物を同温度で 40 分かくはんした後、水 (300 ml) に注ぎ、エーテル (500 ml) で 3 回抽出した。エーテル抽出液を合わせて、水洗、乾燥後、エーテルを留去した。残渣に含まれる少量の酢酸はトルエンと共沸して除いた。得られた残渣 (6.03 g) をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 160 g + 蒸留水 16 g) にかけて、ヘキサノーアセトン (30 : 1 ~ 15 : 1) で溶出し、1,4-キノン **5** (0.71 g, 15.3 %), 4,4-ジアセタート **6** (0.40 g, 6.0 %), シクロヘキサジエノン **4** (3.26 g, 58.9 %), 6,6-ジアセタート **7** (0.49 g, 7.3 %) を得た。化合物 **4**–**7** は既知化合物のスペクトルと比較することにより同定した。<sup>9)</sup>

化合物 **3** と四酢酸鉛のモル比や反応時間を変え、また酸化剤として Ti(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> や Ti(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> を用いて同様の反応を行い、結果を Table 1 にまとめた。

ジフェノキノン **8** (17.3 % yield) : yellow short needles (hexane-acetone) mp 127.5–129.0 °C ; UV (EtOH) : λ<sub>max</sub> (ε) 406 (2080) ; IR (KBr) : ν<sub>max</sub> 3372 (OH), 3032, 2928, 2908, 1656, 1636, 1622 (conjugated C=C), 1622, 1394, 1356, 1318, 1210, 1198, 1042, 858, 760, 708, 606, and 520 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.93 (6H, s, 2×CH<sub>3</sub>), 3.75 and 3.77 (each 2H, two s, 2×PhCH<sub>2</sub>), 6.26 (2H, s, 2×OH, disappeared by D<sub>2</sub>O), and 7.22 (10H, s, 2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)。

Found : C, 73.68 ; H, 5.30 %. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> : C, 73.67 ; H, 5.30 %。

### 4,4-ジアセタート **6** の 1,4-キノン **5** への変換

(A 法) : 4,4-ジアセタート **6** (102 mg, 0.30 mmol) を酢酸 (0.3 ml) に溶かし、90 % Pb(OAc)<sub>4</sub> (204 mg, 0.41 mmol) の酢酸 (0.6 ml) 溶液に 15–17 °C で少量ずつ滴下し、2.5 時間かくはんした。反応混合物は前述の一般法に従って処理し、**6** を定量的に回収した。

(B 法) : 4,4-ジアセタート **6** (101 mg, 0.30 mmol) を酢酸 (0.5 ml) に溶かし、90 % Pb(OAc)<sub>4</sub> (202 mg, 0.41 mmol) の酢酸 (0.4 ml) 溶液に滴下した。混合物を窒素雰囲気下、95 °C で 3 時間かくはんした。前述の方法に従って反応混合物を処理し、1,4-キノン **5** (40 mg) を収率 59 % で得た。

(C 法) : 4,4-ジアセタート **6** (100 mg, 0.30 mmol) を酢酸 (0.9 ml) に溶かし、窒素雰囲気下、95 °C で 3 時間かくはんした。前述の方法に従って反応混合物を処理し、1,4-キノン **5** を 57 mg (84 %) 得た。

### 重酢酸中におけるモノベンジルエーテル **3** と四酢酸鉛の反応

NMR 測定管に化合物 **3** (43.5 mg, 0.203 mmol) を入れ、CD<sub>3</sub>COOD (0.6 ml) に溶かした。続いて 90 % Pb(OAc)<sub>4</sub> (69 mg, 0.140 mmol) を加えて溶かし、17 分後に <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。更に 34 分後に 90 % Pb(OAc)<sub>4</sub> (66 mg, 0.134 mmol) を加えて溶かし、44 分と 74 分後に <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。79 分後に反応混合物を前述の方法で処理し、1,4-キノン **5** (3.4 mg, 7 %) および重酢酸化シクロヘキサジエノン **9** (24.9 mg, 45 %) とシクロヘキサジエノン **4** (4.1 mg, 7 %) の混合物を得た (**9** と **4** の収率は <sup>1</sup>H NMR 測定から決定した)。Table 2 に <sup>1</sup>H NMR 測定から求めた化合物 **3**–**5** と **9** の比率を掲げた。

## 3 結果と考察

化合物 **3** を Pb(OAc)<sub>4</sub>, Ti(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> および Ti(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> と反応させ、それらの結果を Table 1 に示した。さまざまな条件下 **3** と Pb(OAc)<sub>4</sub> を反応させたところ、run 2 で示したように、モル比 1 : 1.5, 反応温度 15–16 °C, 反応時間 40 分のとき、化合物 **4** (58.9 %), **5** (15.3 %), **6** (6.0 %), **7** (7.3 %) がそれぞれ得られた。モル比 1 : 1.2 でもほぼ同様の傾向であった (run 3)。酸化剤を増やし、反応時間を長くすると化合物 **4**, **5** の収率が減少した (run 1)。一方、酸化剤として Ti(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> や Ti(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> を用いると目的の化合物は得られず、Ti(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> ではタール状物質が、Ti(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> ではジフェノキノン **8** が 17.3 % の収率で得られた。

キノン **5** の生成経路を決定するため、酢酸中ジアセタート



Table 1. Oxidation of Monobenzyl Ether **3** with Some Metallic Oxidants

Run	Oxidant	Mol Ratio/ 3 : Oxidant	Solvent	Temp/°C	Time/h	Yield/%			
						4	5	6	7
1	Pb(OAc) <sub>4</sub>	1 : 1.7	AcOH	17-20	2	42.7	3.2	—	—
2	Pb(OAc) <sub>4</sub>	1 : 1.5	AcOH	15-16	2/3	58.9	15.3	6.0	7.3
3	Pb(OAc) <sub>4</sub>	1 : 1.2	AcOH	14-17	1	47.6	12.7	8.8	3.8
4 <sup>1)</sup>	Tl(OAc) <sub>3</sub>	1 : 1.5	AcOH	17.5	3.5	—	—	—	—
5 <sup>2)</sup>	Tl(CF <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	1 : 1.5	TFA	20.0	2.5	—	—	—	—

1) Additive: BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (250 mol%) and Ac<sub>2</sub>O (228 mol%); Tarry compounds were produced.

2) Diphenoquinone **8** was obtained in 17.3% yield.

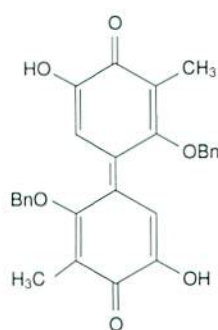
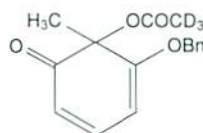
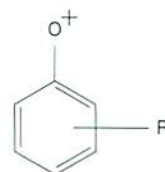
**8****9****10**

Figure 2.

**6** を Pb(OAc)<sub>4</sub> 存在下または無しで反応させた。化合物 **6** を Pb(OAc)<sub>4</sub> と 15-16 °C で 2.5 時間反応させたが、原料回収に終わり化合物 **5** は生成しなかった (A 法)。しかし、化合物 **6** を 95 °C で 3 時間かくはんすると Pb(OAc)<sub>4</sub> の有無にかかわらず、それぞれ **5** を 59 と 84 % で与えた (B 法と C 法)。両者を比較し、B 法で収率が低いのは Pb(OAc)<sub>4</sub> が生成した **5** を分解したためと思われる。

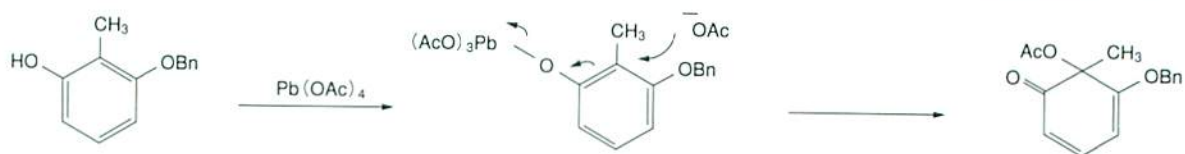
フェノールの四酢酸鉛酸化反応は求核反応,<sup>10)</sup> ラジカル反応,<sup>11)</sup> 協奏反応<sup>12)</sup> などで行われることが報告されている。現時点では完全に解明されていないが、求核反応や協奏反応で進行すると考えられる。一方、Pelter らは PhI(OAc)<sub>2</sub> を用いたフェノールの 2 電子酸化によるシクロヘキサジエノンの生成において、アリールオキシセニウムイオン **10** が反応の中間体であることを報告している。<sup>13)</sup>

反応機構を解明するため重酢酸中化合物 **3** を Pb(OAc)<sub>4</sub> と反応させ、化合物 **3**, **4**, **5** と **9** の比率を <sup>1</sup>H NMR スペクトルから求めた (Table 2)。最初に半分量の Pb(OAc)<sub>4</sub> を加え、17 分後に測定した一回目の <sup>1</sup>H NMR スペクトルから出発物質 **3**, 全シクロヘキサジエノン (**4** + **9**) とキノン **5** の比率は 64 : 30 : 6 であった。34 分後に残りの Pb(OAc)<sub>4</sub> を加え、44 分後に 2 回目の測定をしたところ出発物質は消

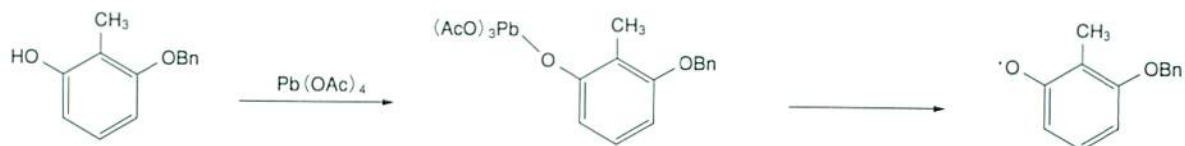
失しており、全シクロヘキサジエノン (**4** + **9**) と 1,4-キノン **5** の生成比は 84 : 16 であった。74 分後の測定からも同じ結果が得られた。79 分後に反応生成物を常法で処理し、カラムクロマトグラフィーで分離したところ化合物 **9**, **4**, **5** がおのおの収率 45 %, 7 %, 7 % で得られた。全シクロヘキサジエノン (**4** + **9**) と 1,4-キノン **5** の生成比は 88 : 12 であり、重酢酸化シクロヘキサジエノン **9** と酢酸化シクロヘキサジエノン **4** の生成比は 86 : 14 であった。これらの結果から求核反応が協奏反応よりも優先的に起きていることが判明した。

Scheme 2 に化合物 **4**, **5**, **6**, **7** の生成経路を示した。最初にモノベンジルエーテル **3** は Pb(OAc)<sub>4</sub> と交換反応を起し、中間体 **11** になる。AcO<sup>-</sup> がそれぞれ **11** の 2 位, 4 位, 6 位を攻撃して化合物 **4**, **12**, **13** を与える。次に化合物 **12**, **13** はエノール化を起し、それぞれアセタート **14**, **15** になる。**15** は更に酸化されて 6,6-ジアセタート **7** に、**14** は 4,4-ジアセタート **6** になる。最後にキノン **5** は **6** から脱無水酢酸により生成したと考えられる。<sup>14)</sup>

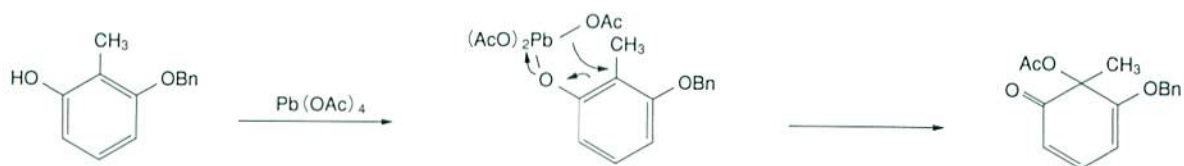
トリフルオロ酢酸中化合物 **3** と Ti(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> の反応を Scheme 3 に図示した。<sup>3)</sup> フェノール **18** は、トリフルオロ酢酸イオンの化合物 **16** への求核攻撃により生成した化合物 **17**



Nucleophilic Reaction



Radical Reaction



Concerted Reaction

Scheme 1. Reaction Mechanisms.

Table 2. Ratios of Compounds 3-5, and 9 Obtained by  $^1\text{H}$  NMR Measurements for the Reaction of 3 with  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in  $\text{CD}_3\text{COOD}$ 

No.	Time/min	Ratio		
		3	9 + 4 (9 : 4)	5
1 <sup>1)</sup>	17	64	30	6
2 <sup>2)</sup>	44	—	84	16
3	74	—	84	16
4 <sup>3)</sup>	79	—	88 (86 : 14)	12

1) To the solution of 3 (0.203 mmol) in  $\text{CD}_3\text{COOD}$  (0.6 ml) was added  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (0.140 mmol).

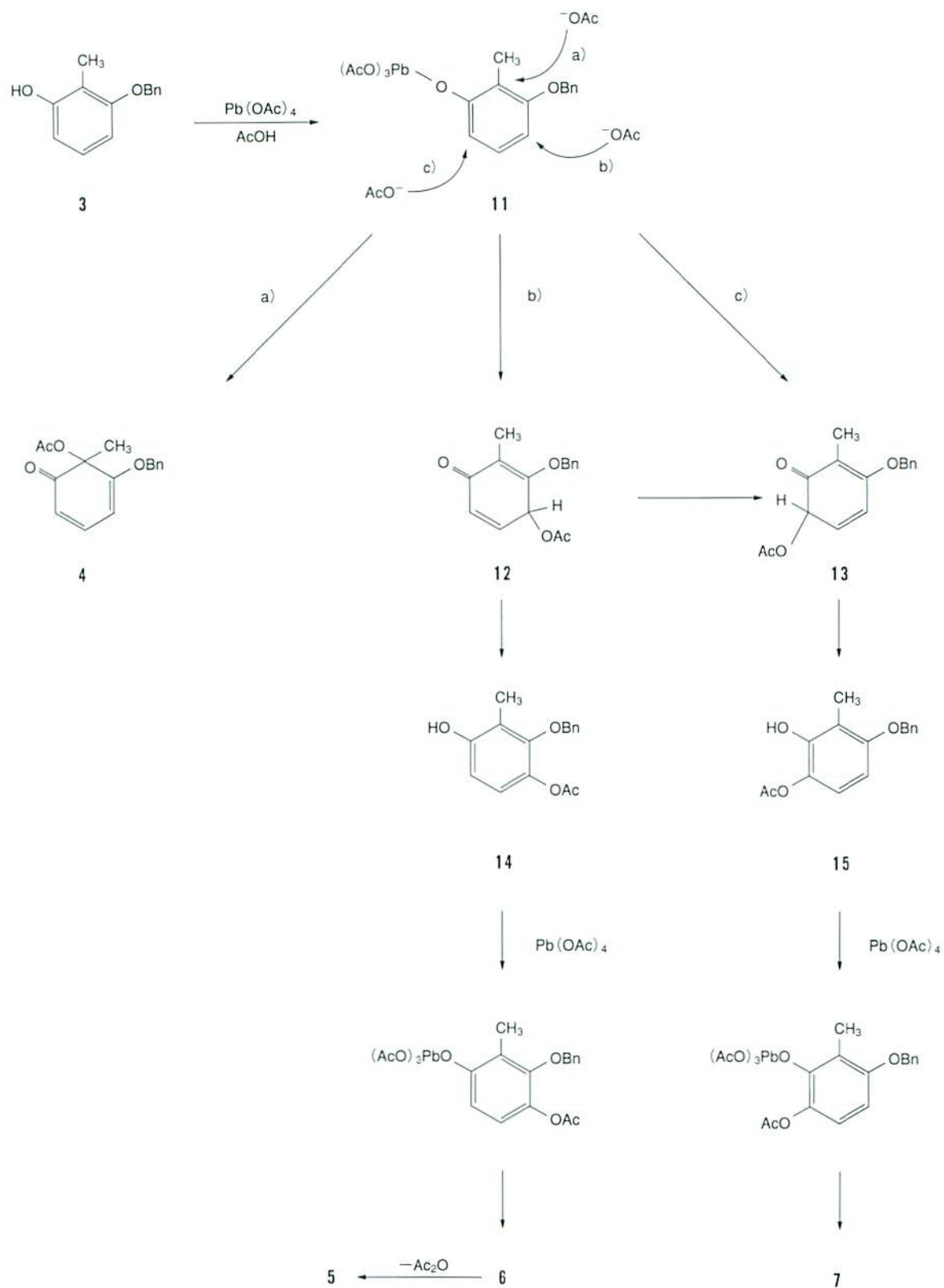
2) After standing for 34 min, another portion of  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (0.134 mmol) was added.

3) A ratio of 9+4 to 5 was calculated by isolated yields of 9 (45 %), 4 (7 %) and 5 (7 %). Ratios of 4 and 9, which were not separated by column chromatography on silica gel were determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

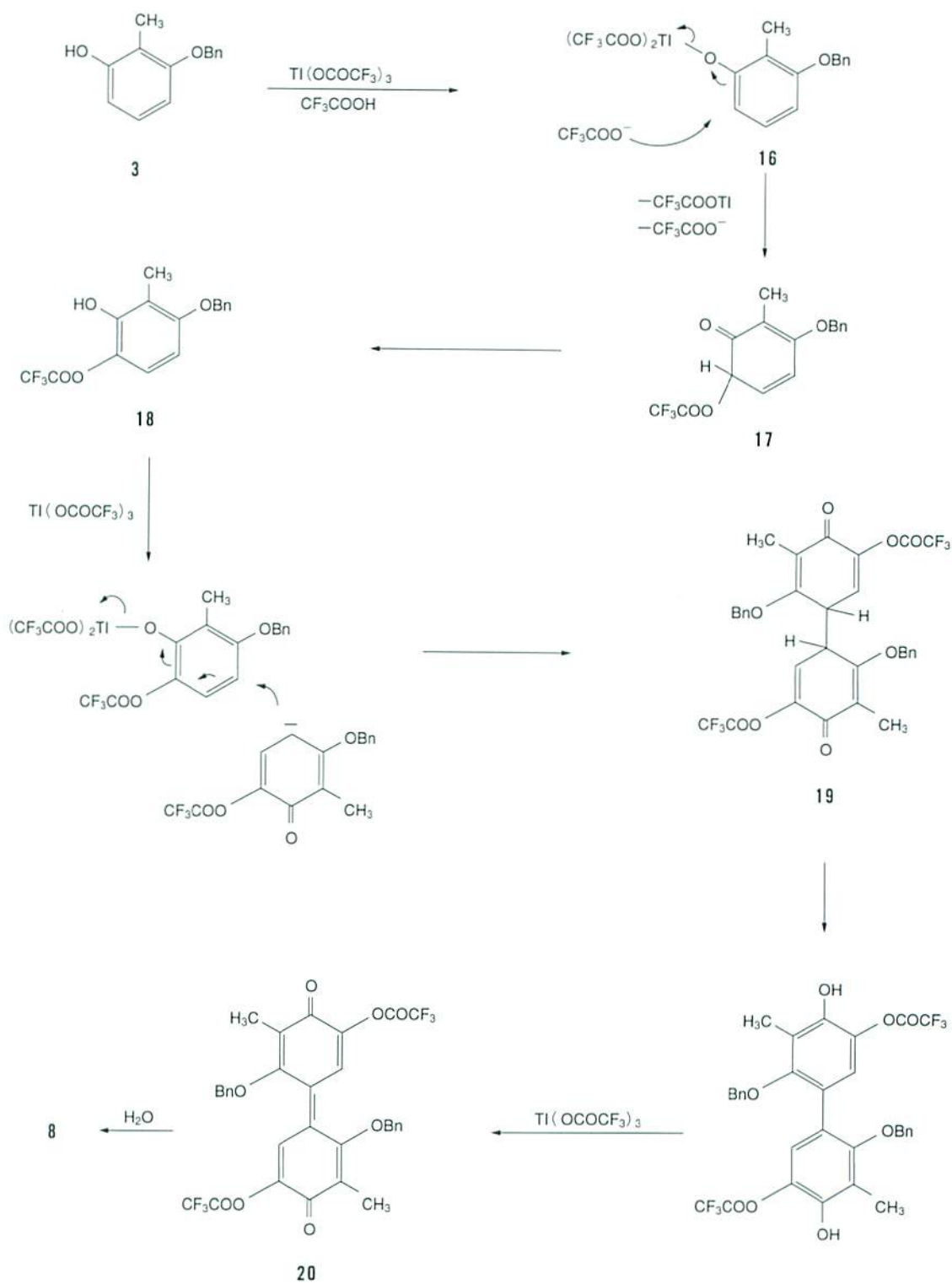
を経て生成する。次に 18 の 2 分子カップリングにより 19 が生成し、エノール化、酸化を経てジフェノキノン 20 になる。これは容易に加水分解され化合物 8 を与えたと考えられる。

以上のように 2-メチルレゾルシノールモノベンジルエーテル 3 は酢酸中  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  と反応してシクロヘキサジエノ

ン 4, キノン 5, 4,4-ジアセタート 6, 6,6-ジアセタート 7 を与える。これらの生成物は中間体 11 への酢酸イオンの求核反応で生成すると思われる。



Scheme 2. The Reaction Pathways for the Formation of Compounds 4, 5, 6 and 7.



Scheme 3. The Reaction Pathway for the Formation of Compound 8.



最後に元素分析をして頂いた理化学研究所化学分析部に深謝致します。

### 文 献

- 1) N. Nakabayashi, G. Wegner, and H. G. Cassidy, *J. Org. Chem.*, **33**, 2539 (1968).
- 2) A. Nishinaga, T. Itahara, and T. Matsuura, *Chem. Lett.* **1974**, 667.
- 3) A. McKillop, B. P. Swann, and E. C. Taylor, *Tetrahedron*, **26**, 4031 (1970).
- 4a) T.-L. Ho, T. W. Hall, and C. M. Wong, *Chem. Ind.* **1972**, 729;  
b) M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, and G. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 158.
- 5) F. Wessely, J. Swoboda, and V. Guth, *Monatsh. Chem.*, **95**, 649 (1964).
- 6) W. A. Bubb and S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4499 (1970).
- 7) H. R. Gersmann and A. F. Bickel, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2711.
- 8) Chien-Hsun Lai, Yi-Ling Shen, Min-Nen Wang, N. S. K. Rao, and Chun-Chen Liao, *J. Org. Chem.*, **67**, 6493 (2002).
- 9) T. Suzuki, C. Okada, K. Arai, A. Awaji, T. Shimizu, K. Tanemura, and T. Horaguchi, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1409 (2001).
- 10) M. J. Harrison and R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 728.
- 11) G. W. K. Cavill, E. R. Cole, P. T. Gilham, and D. J. McHugh, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2785.
- 12) M. J. Begley, G. B. Gill, G. Pattenden, A. Stapleton, and R. A. Raphael, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1988**, 1677.
- 13a) L. Kurti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, and A. Pelter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1999**, 379; b) A. Pelter and R. S. Ward, *Tetrahedron*, **57**, 273 (2001).
- 14) H. Finkbeiner and A. T. Toothaker, *J. Org. Chem.*, **33**, 4347 (1968).